

PUNTO DE VISTA

## La vacunación antineumocócica en Cuba. Retos y desafíos

### Anti-pneumococcal vaccination in Cuba. Challenges

Dunia María Chávez Amaro<sup>1</sup> María Felicia Casanova González<sup>2</sup> Jorge Luis Capote Padrón<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

<sup>2</sup> Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

#### Cómo citar este artículo:

Chávez-Amaro D, Casanova-González M, Capote-Padrón J. La vacunación antineumocócica en Cuba. Retos y desafíos. **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2019 Abr 22]; 17(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4109>

#### Resumen

El desarrollo de la Medicina ha reflejado la necesidad de prevenir enfermedades transmisibles a través de vacunas. Después de la descripción del papel que juega el neumococo en la génesis de enfermedades, se inició una carrera destinada a prevenirlas. En el presente siglo se licenció la primera vacuna conjugada contra el *Streptococcus pneumoniae* para ser utilizada en niños. En Cuba, a pesar de los esfuerzos realizados, no se ha introducido la vacuna antineumocócica y desde hace más de una década se trabaja en un candidato vacunal conjugado heptavalente, actualmente en evaluación clínica avanzada. En este trabajo se hacen consideraciones al respecto.

**Palabras clave:** Vacuna neumocócica conjugada heptavalente, vacunación, streptococcus pneumoniae

#### Abstract

Medicine development has shown the need of preventing transmissible diseases by means of Vaccines. After a description of the role of pneumococcus in the origin of diseases, a career towards preventing them was started. In the current century, the first conjugated vaccine was certified against *Streptococcus pneumoniae* to be used in children. In Cuba, in spite of the efforts, the anti-pneumococcal vaccine has not been introduced and for more of a decade time scientists have been working in a heptavalent conjugated vaccine, currently in an advanced clinical evaluation. In this work, considerations in this regard are made.

**Key words:** Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine, vaccination, streptococcus pneumoniae

**Aprobado:** 2019-01-09 11:36:30

**Correspondencia:** Dunia María Chávez Amaro. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos [metmed5807@ucm.cfg.sld.cu](mailto:metmed5807@ucm.cfg.sld.cu)

La infección por neumococo continúa siendo un serio problema de la salud pública mundial. Se estima que cada año mueren más de un millón y medio de personas, principalmente por neumonías.<sup>(1)</sup>

Existe una gran variabilidad en la composición de la cápsula de los serotipos de neumococo que afectan al ser humano, lo que complica notablemente la descripción epidemiológica de este germen. No obstante, estudios demuestran que entre un 15 % y 20 % de los serotipos de neumococo, causan la mayoría de las enfermedades neumocócicas a nivel mundial.<sup>(2)</sup>

Actualmente la enfermedad neumocócica reporta una mortalidad media de alrededor de un 10 %, que puede elevarse a más del 30 % en los grupos de riesgo asociada a sus formas invasivas.<sup>(2)</sup>

Las tasas de incidencia más elevadas se dan en los grupos de edades extremas de la vida. En Latinoamérica y el Caribe se encontró, en el período 2000-2005, que el serotipo 14 fue el predominante con 29,2 % del total de aislamientos, seguido por 6B, 5, 1.<sup>(3)</sup>

En un estudio de 15 años realizado en Cuba, se obtuvo que la meningitis neumocócica mostró una incidencia total de 1,3 por 10<sup>5</sup> habitantes, fue más frecuente en el menor de un año y particularmente letal para los menores de 5 años.<sup>(4)</sup> Resultados más recientes en la edad pediátrica muestran el predominio de los aislamientos procedentes de las neumonías sobre las meningitis (76 neumonías/49 meníngeos), donde el 85,8 % quedó representado y distribuido en siete serotipos (14, 19A, 6A, 19F, 6B, 3 y 23F), por orden de frecuencia.<sup>(5)</sup>

### La vacunación antineumocócica, pilar fundamental en la prevención

A principios del siglo XX, se describieron las técnicas para distinguir las diferentes cepas de neumococo, y en los años treinta se obtuvieron las pruebas definitivas de la importancia crucial de la cápsula en la virulencia del germen, utilizándose en 1937 por primera vez los polisacáridos capsulares del neumococo en una vacunación masiva.

El interés por la vacuna antineumocócica se recuperó hacia la mitad de los años sesenta. En el año 1977 se introdujo una vacuna con 14 de los serotipos más frecuentes en Estados Unidos, causantes del 80 % de los casos de enfermedad

neumocócica. En el año 1983 se comercializó otra vacuna a la que se agregaron nueve serotipos, para un total de 23, aumentando la protección hasta un 90 % y con eficacia demostrada en adultos, pero al no producir memoria inmunológica su utilización en menores de dos años es restringida.<sup>(6)</sup>

La necesidad de superar estas limitaciones condujo al desarrollo de otras vacunas contra el neumococo. Se inició entonces la conjugación de los polisacáridos capsulares (PsC) de diferentes serotipos de neumococo a una proteína portadora, con el objetivo de transformar la respuesta inmune inducida de T-independiente a T-dependiente, y desarrollar memoria inmunológica.

En el año 2000 se licenció la primera vacuna conjugada contra el *Streptococcus pneumoniae* con el nombre comercial Prevnar® 7 (Pfizer, Estados Unidos). Durante los años 2009 al 2010 se licenciaron otras dos vacunas conjugadas: Synflorix® una vacuna decavalente de la compañía Glaxo Smith Klein (Bélgica) y Prevnar13® de 13 valencias (Pfizer, Estados Unidos).<sup>(6)</sup>

El sistema nacional de salud cubano a pesar de tener como máxima prioridad la vacunación contra enfermedades infecciosas y tener garantizada una elevada cobertura en la población infantil, no ha podido acceder a la vacuna antineumocócica para garantizar coberturas sostenibles en la población infantil, precisamente por el elevado precio de cada dosis que se comercializa. Por este motivo se decidió desde hace más de una década apostar al desarrollo de un candidato vacunal sobre la base de la fortaleza de la ciencia en el país.

El candidato vacunal cubano conjugado heptavalente (PCV7-TT) contiene siete serotipos de neumococo con alta prevalencia a nivel mundial (1, 5, 6B, 14, 18C, 23F); en América representan más del 70 % de los serotipos aislados.<sup>(7)</sup> Cada serotipo está conjugado al toxoide tetánico (TT) como proteína transportadora, como adyuvante se utilizó el fosfato de aluminio y se agregó tiomersal. Su obtención ha enfrentado una elevada complejidad científica, química, analítica y tecnológica, durante más de diez años de desarrollo.

Hasta la fecha, el candidato vacunal cubano conjugado heptavalente, ha mostrado baja

reactogenicidad y las tasas de eventos adversos fueron comparables entre los grupos de estudio y control en ensayos clínicos conducidos en el país.<sup>(8)</sup>

En la actualidad se encuentra en fase de evaluación clínica avanzada para su registro e introducción en el programa nacional de vacunación cubano.

### Retos para las próximas generaciones de vacunas conjugadas

La introducción de una nueva vacuna conjugada contra el neumococo constituye un reto para los investigadores y centros productores de vacunas, ya que resulta muy difícil insertarse en el mercado, fuera de las grandes empresas farmacéuticas; además de que muchos países tienen demandas elevadas de estas vacunas, pero por el elevado costo no alcanzan altas coberturas de vacunación, lo que sugiere la necesidad de disponer de vacunas que se puedan adquirir a menor precio.

Se conoce el gran desafío que supone lograr un producto vacunal donde se conjuga cada serotipo a una proteína portadora, así como una mayor inclusión de serotipos capsulares para aumentar la cobertura de protección contra la infección producida por esta bacteria. No obstante, el reto se vence con la puesta en marcha de la ciencia en favor de la salud pública, con la obtención de vacunas conjugadas seguras e inmunogénicas.

Los científicos buscan otras alternativas de producción de nuevas formulaciones, como, por ejemplo, las vacunas de proteínas de *Streptococcus pneumoniae* altamente conservadas como el toxoide neumolisina (DPLY) e histidina proteína D (PhtD). El objetivo fundamental es proporcionar una mayor protección contra la enfermedad, sin tener que realizar la conjugación de varios polisacáridos capsulares con proteínas portadoras y proporcionar una inmunidad serotipo independiente. Estos preparados ya han demostrado ser seguros e inmunogénicos cuando se administran en adultos sanos.<sup>(9)</sup>

Una estrategia aún sin confirmar es la combinación de proteínas con conjugados, como es el caso de la unión de Synflorix y Pevnar 13 con PhtD y DPLY, para lo cual se están realizando ensayos clínicos con resultados esperanzadores y que abren el camino para su futura comercialización.<sup>(10)</sup> Otra alternativa ha sido la utilización de las proteínas de neumococo como

portador de polisacáridos capsulares, también en evaluación clínica.<sup>(9)</sup>

No existen dudas del reto que tiene que vencer el candidato vacunal cubano en la era de la vacuna 13 valente. Estamos seguros de que su introducción en el programa nacional de vacunación en Cuba contribuirá a fomentar las evidencias científicas necesarias para su desarrollo y comercialización.

### **Conflicto de interés:**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **Contribución de autores:**

Todos los autores contribuyeron en la búsqueda de información, en la concepción metodológica de la propuesta y en la redacción.

### **Financiación:**

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2014 ; 385 (9966): 430-40.
2. Gisselsson M. Trends in Otitis Media incidence after Conjugate Pneumococcal Vaccination: A National Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 ; 36 (11): 1027-31.
3. Bernaola E, Gil F, Herranz M, Gil-Setas A, Guevara M, Castilla J. Pneumococcal Vaccination and Pneumonia Associated With Pleural Effusion in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 ; 37 (4): e87-92.
4. Dickinson F, Rodríguez M, Toraño G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal* [revista en Internet]. 2015 [ cited 18 Oct 2018 ] ; 2015 (2015): [aprox. 22p]. Available from: <https://ibimapublishing.com/articles/PRIJ/2015/596251/596251.pdf>.
5. Toraño G, Suárez D, Abreu M, Barreto B,

Toledo M, Linares N. Serotipos de Streptococcus pneumoniae responsables de enfermedad invasiva en niños cubanos. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2017 [ cited 18 Oct 2018 ] ; 89 (sup): [aprox. 12p]. Available from: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/151/110>.

6. Diao W, Shen N, Yu P, Liu B, He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Vaccine. 2016 ; 34 (13): 1496-503.

7. Balsells E. Serotype Distribution of Streptococcus Pneumoniae Causing Invasive Disease in Children in the Post-Pcv Era: A

Systematic Review and Meta-Analysis. PLoSOne. 2017 ; 12 (5): e0177113.

8. Dotres C, Puga R, Ricardo Y, Brono C, Paredes B, Echemendia V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. Vaccine. 2014 ; 32 (41): 5266-70.

9. Pichichero M, Nadeem M, Xu Q. Next generation protein based Streptococcus pneumoniae vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2016 ; 12 (1): 194-205.

10. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix™; PhiD-CV). Pediatric Drugs. 2009 ; 11 (5): 349-57.